UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1950-1951 — N° 75

SUR UN CAS D'APOPLEXIE SÉREUSE POST-ARSENICALE TRAITÉE PAR LE B. A. L.

(BRITISH ANTI-LEWISITE)

2. 3. Dimercaptopropanol

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 22 Juin 1951

PAR

Alain RIVOALEN

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
EXTERNE DES HÔPITAUX DE BORDEAUX

Né à Wingles (Pas-de-Calais), le 14 Décembre 1924

Examinateurs de la Thèse

MM.	JOULIA, professeur	*Président*
	PERRENS, professeur	*Juges*
	LE COULANT, agrégé	
	MOUSTARDIER, maître de conférences agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1952

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1950-1951 — N° 75

SUR UN CAS D'APOPLEXIE SÉREUSE POST-ARSENICALE TRAITÉE PAR LE B. A. L.

(BRITISH ANTI-LEWISITE)

2. 3. Dimercaptopropanol

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 22 Juin 1951

PAR

Alain RIVOALEN

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
EXTERNE DES HÔPITAUX DE BORDEAUX

Né à Wingles (Pas-de-Calais), le 14 Décembre 1924

Examinateurs de la Thèse

MM. JOULIA, professeur..... *Président*
PERRENS, professeur.....
LE COULANT, agrégé..... *Juges*
MOUSTARDIER, maître de conférences agrégé

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1952

FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE.
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	N... / CREYX	Médecine expérimentale	AUBERTIN
Clinique chirurgicale	PAPIN / MASSÉ	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	N...
Clinique gynécologique	MAGENDIE	Clinique des maladies infectieuses	N...
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY	Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Anatomie	N...	Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Anatomie générale et histologie	MAYER	Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE	Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL	Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Chimie	N...	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Matière médicale	GOLSE	Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Pharmacie	VITTE	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Physiologie	FABRE	Botanique et cryptogamie	GIRARD
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN	Thérapeutique	BROUSTET
Zoologie et parasitologie	SIGALAS		

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL : M. MESNARD (Pharmacie).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie), BLANQUET (Physique pharmaceutique).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.		MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL	Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE
Physiologie	Mlle ROUGIER	Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER
Bactériologie	MOUSTARDIER	Pharmacie (3e Section)	CAZAUX

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Médecine générale	SARIC / DUBARRY / F.-J.TRAISSAC / BERGOUIGNAN / LENG-LÉVY	Ophtalmologie	BESSIÈRE
		Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
		Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
		Pédiatrie et puériculture	VERGER
Chirurgie générale	POUYANNE / LAUMONIER / CHAVANNAZ	Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
		Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Obstétrique	MAHON / CHASTRUSSE	Odonto-stomatologie	MARONNEAUD
		Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	DUFOUR	Pharmacie galénique	MESNARD
Accouchements	CHASTRUSSE	Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Puériculture	VERGER / PÉRY	Chimie biologique	NEUZIL
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI / COUSTOU	Chimie analytique	QUILICHINI
Anatomie	RIGAUD	Pathologie chirurgicale	LAUMONIER / VILLAR
Chimie minérale	BABIN	Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Cryptogamie	LAUBIE	Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PÈRE,

LE DOCTEUR A. RIVOALEN

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE HANOÏ

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MA MÈRE

Je leur dédie ce modeste travail en témoignage de mon profond amour et de ma gratitude.

A MA FEMME

Que ce travail, auquel elle a collaboré, soit un témoignage de notre amour.

A MES FRÈRES ET SŒURS

A TOUS MES PARENTS

A MES BEAUX-FRÈRES ET BELLES-SŒURS

A MES BEAUX-PARENTS ET A MARIE-CHRISTINE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DE 2e CLASSE GALIACY

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

MÉDAILLE DE LA RÉSISTANCE

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF DE 1re CLASSE SIMON

SOUS-DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

MÉDECIN DES HÔPITAUX DE LA MARINE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER D'ACADÉMIE

MÉDAILLE D'ARGENT DE L'ÉDUCATION PHYSIQUE

A NOS MAITRES DE L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A NOS MAITRES

MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES MOUSTARDIER

MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ
MÉDECIN DES HÔPITAUX COLONIAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
MÉDAILLE DE LA RÉSISTANCE FRANÇAISE
MÉDAILLE COLONIALE
MÉDAILLE DES ÉPIDÉMIES

Qui nous a dirigé et aidé si précieusement dans nos études.
En hommage de notre reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LE COULANT

MÉDECIN DERMATO-VÉNÉRÉOLOGISTE DES HÔPITAUX
OFFICIER D'ACADÉMIE

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et n'a cessé de nous conseiller durant toute sa réalisation.
Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre gratitude sincère.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PERRENS

MÉDECIN CHEF DE L'HÔPITAL PSYCHIATRIQUE DE CHATEAU PICON
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Qui a bien voulu accepter de juger ce travail.
Hommage respectueux.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. JOULIA

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES CUTANÉES

ET SYPHILITIQUES

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

En hommage de reconnaissance pour l'honneur qu'il nous fait en ce jour, en acceptant la présidence de cette thèse.

SUR UN CAS D'APOPLEXIE SÉREUSE POST-ARSENICALE TRAITÉE PAR LE B. A. L.

(BRITISH ANTI-LEWISITE)

2. 3. Dimercaptopropanol

INTRODUCTION

« Parmi les complications de l'arsénothérapie, l'encéphalopathie est heureusement une éventualité rare... La signification de cette redoutable affection est encore discutée, mais sa nature est précisément la clef du problème dont découlera un jour la sanction prophylactique et thérapeutique. Jusqu'à présent, en effet, le médecin assiste, impuissant, au déroulement de cette dramatique complication de la chimiothérapie et, pourtant, pour qui a vu l'évolution imprévisible de ces accidents, la possibilité d'une disparition rapide, presque instantanée, des manifestations cérébrales les plus impressionnantes, nul doute qu'un acte thérapeutique pourrait rétablir la situation en apparence la plus désespérée. » Ainsi s'exprimaient, en 1939, Tzanck et Lewi, traduisant leur impuissance à vaincre cette affection alors qu'ils sentaient proche le jour où l'on pourrait la maîtriser.

Tels nous étions il y a cinq ans devant une méningite tuberculeuse, tels, il y a deux ans, devant une fièvre typhoïde. Et, de même que la streptomycine et la chloromycétine ont permis aux médecins d'abandonner une thé-

rapeutique uniquement symptomatique pour frapper juste grâce à une médication appropriée, de même la découverte du « British Anti-Lewisite » (B. A. L.) est venue transformer la thérapeutique des accidents de l'arsénothérapie Ces accidents ne sont plus maintenant justiciables de toutes ces thérapeutiques diverses, qui n'étaient que l'expression de notre impuissance. Maintenant, nous avons une arme de valeur, l'antidote spécifique de cet empoisonnement, qui vient arracher aux protéines tissulaires l'arsenic et le transforme en un composé inoffensif.

Notre travail n'a nullement l'intention de révéler l'existence de ce nouveau médicament. Depuis trois ans, de nombreuses publications en ont, en effet, montré tous les aspects.

Seule, récemment, la guérison, dans les services de M. le Professeur Fontan, d'une apoplexie séreuse post-arsenicale par le B. A. L., nous a incité — à l'instigation de M. le Professeur agrégé Le Coulant —, à étudier ce point particulier du traitement des complications de l'arsénothérapie par cette nouvelle méthode. Le cas nous a paru d'autant intéressant qu'il s'agissait d'un enfant de seize mois. Nous verrons, en effet, au cours de ce travail, tout l'intérêt de ce fait.

Qu'il nous soit permis de présenter à M. le Professeur Fontan tous nos remerciements pour les facilités qu'il nous a accordées lors de nos recherches dans ses services.

ÉTIOLOGIE

L'apoplexie séreuse apparaît au cours du traitement arsenical dans des conditions tellement variables qu'il est difficile de mettre en évidence des facteurs étiologiques précis.

Cependant, l'on peut insister sur l'importance de la composition chimique des substances utilisées, sur l'âge et l'état physiologique du sujet atteint.

Nous insisterons également sur un point important : le nombre de piqûres faites au sujet.

I. — La composition chimique

Parmi les arsenicaux employés en thérapeutique, certains, bien que toxiques, ne déterminent presque jamais d'apoplexie séreuse. Ce sont les produits minéraux type arséniates-cacodylates et les composés à arsenic pentavalent, dérivés de l'acide para-amino-phényl arsinique, type atoxyl. Par contre, détermineront principalement des accidents apoplectiques, deux catégories d'arsenicaux :

1° Les arsenicaux pentavalents dérivés de l'acide méta-amino-para-oxyphénylarsénique, type Stovarsol;

2° Les arsenicaux trivalents, type Arsénobenzène.

Ce n'est donc pas la seule présence de l'arsenic qui joue le rôle décisif, mais plus probablement un agencement particulier des différents éléments constituant la molécule du produit administré.

II. — La voie d'introduction

Les voies orale, intraveineuse et vaginale sont toutes génératrices d'apoplexie séreuse.

III. — L'age et l'état physiologique

Il importe de noter, sans pouvoir l'expliquer, la plus grande fréquence de l'apoplexie séreuse chez la femme enceinte. Les thèses de Rosenthiel, Rocher et Kurtag ont suffisamment insisté sur ce point, pour qu'il soit impossible de ne plus en tenir compte en clinique.

A l'opposé, il est classique de considérer que l'apoplexie séreuse est très rare chez le jeune enfant. C'est ainsi que, dans la période s'étendant de 1922 à 1932, malgré le nombre important d'enfants traités à l'Hôpital des Enfants, par le sulfarsénol, les accidents du type apoplectique furent pratiquement inexistants.

Notons cependant que nous avons pu en relever de nombreux cas dans la littérature. Dans la thèse de M. L. Jullich, notamment, nous avons pu en recueillir 12 cas, dont 6 chez des enfants de moins de seize mois. Ceci nous amène à rappeler que notre jeune malade n'avait que seize mois.

Nous pensons donc qu'il convient de réviser cette opinion et de ne plus considérer l'apoplexie séreuse comme inexistante chez l'enfant.

IV. — Le nombre de piqures

Tzanck et de nombreux auteurs affirment que l'apoplexie séreuse est une complication précoce apparaissant exceptionnellement à la fin d'une cure, rarement au delà de la deuxième semaine, le plus souvent dans le courant de celle-ci.

Nous pouvons cependant émettre des doutes sérieux sur la valeur de cette affirmation.

Rappelons en effet que notre petit malade ne présenta cet accident qu'après de nombreuses injections; ceci, cependant, aurait été insuffisant pour justifier notre objection si nous n'avions relevé dans la littérature de nombreux exemples similaires. Dans la thèse de M. L. Jullich, maints cas analogues nous sont offerts. Sur les 11 qui sont présentés, nous voyons, en effet :

— 1 accident après la neuvième piqûre de la huitième série d'un traitement par l'arsénoxyl;

— 1 accident à la douzième injection d'une série de sulfarsénol;

— 1 accident à la onzième piqûre d'une série de sulfarsénol;

— 1 accident à la septième piqûre de la troisième série de sulfarsénol;

— 1 accident à l'avant-dernière piqûre d'une série de sulfarsénol.

Les autres observations étant analogues, nous nous abstiendrons de les reproduire, ces quelques exemples devant suffire à infirmer l'opinion généralement admise, que l'apoplexie séreuse est une complication précoce de l'arsénothérapie.

SYMPTOMATOLOGIE

L'apoplexie séreuse s'exprime généralement en un tableau clinique d'allure dramatique, de haute gravité et d'évolution rapide.

I. — Phase prodromique

Les accidents éclatent rarement dans la première journée, quelques heures après l'injection arsenicale déclenchante. Le plus souvent, leur apparition n'a lieu qu'au troisième jour. Il convient donc de noter l'existence d'un intervalle libre entre l'absorption parentérale médicamenteuse et le début des accidents. Il est classique de décrire cet intervalle comme absolument exempt de signes précurseurs de la grave éventualité qui va surgir.

Il n'est pas rare, en réalité, de trouver de la céphalée, de la diarrhée, des nausées et même quelques vomissements.

II. — Début

Le début de l'apoplexie séreuse apparaît le plus souvent comme un drame qui terrasse en quelques instants un sujet en parfaite santé.

Le malade est pris brusquement, le jour ou la nuit, d'une céphalée frontale plus ou moins vive, susceptible de rémission, mais qui généralement s'aggrave très vite, arrachant des cris au patient et s'accompagnant d'agitation.

En quelques minutes, le malade passe d'un état normal à un état alarmant. Des nausées et des vomissements peuvent accompagner ces symptômes initiaux.

III. — Période d'état

L'obnubilation et la torpeur deviennent de plus en plus profondes et le coma s'installe. Il s'agit en général d'un coma profond. Il peut s'accompagner de crises convulsives ou de signes de lésions centrales.

Crises convulsives. — Elles sont, dans la plupart des cas, généralisées, violentes, souvent répétées. Elles peuvent se reproduire malgré toutes les tentatives thérapeutiques, pendant des heures, conduisant à la mort dans un état de mal épileptique. Dans les cas plus heureux, elles s'espacent et leur disparition définitive annonce la guérison.

Ces crises convulsives peuvent s'accompagner de contractures de la nuque, de trismus ou d'opisthotonos.

Le coma lui-même ne comporte pas une flaccidité complète : des contractures des membres et des mâchoires peuvent apparaître périodiquement.

Signes de lésions centrales. — Des paralysies, hémiplégies, monoplégies peuvent être également rencontrées. Elles s'annoncent rarement avant le coma, par une faiblesse d'un membre.

Bien souvent, l'allure des événements est trop rapide et c'est en période de coma que le diagnostic de localisation centrale sera fait par la déviation conjuguée des yeux et de la face, l'abolition unilatérale des réflexes ainsi que le signe de Babinski.

Signes généraux. — La face, rouge et vultueuse à l'ordinaire, est parfois bouffie, pâle, couverte de sueurs, comme dans le shock chirurgical.

La température peut être normale au début et jusqu'en période convulsive, mais, en général, d'abord modérée, elle s'élève ensuite jusqu'à atteindre 40° et plus, dans le coma

terminal; cette élévation doit être considérée comme un signe de mauvais augure.

Le pouls est rapide.

La tension artérielle, classiquement élevée, peut, en fait, rester normale ou ne s'élever que d'une manière insignifiante.

Des vomissements alimentaires, bilieux, parfois incoercibles et teintés de sang, expriment la part digestive de la symptomatologie.

Les urines sont oliguriques et contiennent de l'albumine. Il y a parfois anurie.

Examen du système nerveux. — Les réflexes tendineux sont en général vifs et polycynétiques au début, puis abolis dans le coma. Le signe de Babinski peut être observé.

Le réflexe cornéen est aboli et le réflexe oculo-cardiaque se fait dans le sens d'une diminution des pulsations cardiaques.

Les pupilles sont généralement dilatées.

L'examen du fond de l'œil montre fréquemment un œdème papillaire avec dilatation des vaisseaux rétiniens.

Le liquide céphalo-rachidien est clair, légèrement hypertendu. On peut y mettre en évidence une légère dissociation albumino-cytologique, dans l'un ou l'autre sens.

Notre malade présentait une légère réaction cellulaire : 6 éléments, sans présence d'albumine.

A la phase terminale, le liquide céphalo-rachidien peut cependant devenir xanthochromique par lyse globulaire. Parallèlement, les leucocytes deviennent abondants.

Formes cliniques. — L'apoplexie séreuse ne revêt pas obligatoirement une allure rapide et fatale. Il existe des formes curables, dont la symptomatologie est plus ou moins atténuée. A l'opposé, il est des apoplexies séreuses à évolution suraiguë et des formes à rechutes, d'ailleurs exceptionnelles.

Diagnostic. — La notion d'injection d'un produit arsenical rend le diagnostic facile. La seule discussion qui puisse

se poser est celle d'une réactivation nerveuse de la syphilis. Mais cette réaction ne se produit que dans des circonstances bien définies : elle se produit habituellement tout au début du traitement arsenical; elle survient surtout après une dose très faible du début du traitement et n'a pratiquement jamais lieu au cours du traitement arsenical massif d'emblée. Enfin et surtout, elle revêt la forme de l'exagération d'une lésion nerveuse pré-existante.

Par contre, chez la femme enceinte, le diagnostic de l'éclampsie puerpérale peut se poser. Les tableaux cliniques sont absolument superposables et le problème peut être insoluble, s'il n'est éclairé par l'anamnèse : traitement arsenical ou albuminurie et hypertension antérieure.

Le diagnostic pourra, enfin, être délicat en présence d'un malade comateux chez qui la notion d'un traitement arsenical antérieur fait défaut. C'est alors le diagnostic général des comas qui sera à discuter.

TRAITEMENTS ANCIENS DE L'APOPLEXIE SÉREUSE

Nul ne s'illusionnait, il y a quelques années, sur la valeur des thérapeutiques mises en œuvre dans la lutte contre l'apoplexie séreuse arsenicale. Et TZANCK pouvait affirmer, en 1939 : « Aucun traitement pleinement efficace, de l'encéphalopathie arsenicale, n'est encore connu... Quant aux autres médications qui ont la prétention d'être plus spécifiques, leur efficacité n'est pas démontrée ».

Quelles étaient donc ces médications proposées ?

— L'administration d'acide ascorbique, préconisée par DAINOW, et qui semble avoir donné quelques résultats;

— Les injections de strychnine, préconisées par ALAJOUANINE;

— Mais la médication la plus appréciée semble avoir été l'adrénaline. Elle a été recommandée par ceux qui ont pensé à une analogie entre ces accidents et la crise nitritoïde, faisant donc relever l'apoplexie séreuse d'une vasodilatation intense et généralisée, par paralysie du sympathique. Le produit était administré par voie buccale ou intraveineuse, à doses fortes souvent répétées, parfois même tous les jours.

Certains auteurs préconisaient, en cas d'inactivité de l'adrénaline, de lui associer un autre vaso-constricteur : le lobe postérieur d'hypophyse.

Les résultats semblent cependant assez contradictoires, et nous pouvons relever dans la littérature de nombreuses

observations, où l'administration d'adrénaline n'empêcha nullement le développement progressif de l'état comateux, ni l'apparition de convulsions.

Nous ne saurions en être étonné, maintenant que nous commençons à entrevoir la pathogénie de cette affection.

Des traitements complémentaires ont été fréquemment associés à l'adrénaline. Pour la plus grande part, ils ont gardé leur valeur, étant des traitements purement symptomatiques.

L'application du British Anti-Lewisite ne dispensera jamais, en effet, de donner du gardénal à un malade trop agité, par exemple. Parmi ces traitements, signalons :

— Des anticonvulsifs : gardénal, morphine;

— Des révulsifs : glace sur la tête, bains chauds et enveloppements sinapisés;

— Des tonicardiaques;

— Des antispasmodiques : chlorure de calcium, bromures;

— Des abcès de fixation : de valeur nulle, etc.

En résumé, avant la découverte du B. A. L., nous n'avions, pour lutter contre l'apoplexie séreuse, que des médications purement symptomatiques, d'autres à prétention spécifique, d'efficacité très incertaine.

DÉCOUVERTE DU BRITISH ANTI-LEWISITE (B. A. L.)

2. 3. Dimercaptopropanol

Les recherches qui aboutirent à la découverte du B. A. L. sont passées successivement par trois phases :

1° La découverte du mécanisme de l'agression;

2° L'isolement de la substance toxique;

3° La conversion de cette substance par des réactions chimiques avec l'antidote, en un composé stable, moins toxique et susceptible d'être éliminé par l'organisme.

Quelles étaient donc, au départ, les inconnues de ce problème ?

1° L'élément attaqué par l'arsenic et le mécanisme de cette agression.

2° La substance qui devait déloger l'arsenic.

L'élément attaqué

C'est le système enzymatique oxydase-pyruvique.

Ce fut Peters qui découvrit ce premier point, lors de travaux sur la lésion biochimique initiale dans l'avitaminose B_1. Ayant étudié, pendant de nombreuses années, l'opisthotonos qui résulte de la carence en vitamine B_1, chez le pigeon exclusivement nourri au riz décortiqué, Peters montra que cette contracture cédait rapidement à des injections de vitamine B_1. Mais il montra surtout que cet état convulsif était dû à l'absence, dans le tissu cérébral, d'un facteur enzymatique : la cocarboxylase, cette carence

ayant pour effet le blocage de la dégradation des glucides et l'accumulation d'acide pyruvique.

L'étude des phénomènes circulatoires dans le tissu cérébral du pigeon, en présence d'une solution de lactate, objective ce phénomène :

Lactate + O → Pyruvate + 4 O → produits d'oxydation.
↑A

Or, l'absence de vitamine B_1 bloque cette réaction en A, déterminant ainsi une accumulation d'acide pyruvique. Ce phénomène doit être considéré comme l'élément essentiel de la lésion initiale, car c'est la seule différence que l'on puisse trouver entre le cerveau d'un pigeon normal et celui d'un pigeon carencé.

Abordons maintenant les recherches proprement dites sur l'intoxication arsenicale. Ces recherches étaient basées sur deux idées :

a) C'est un radical SH qui est attaqué par l'arsenic;

b) Ce radical est un constituant du système oxydase-pyruvique.

Au cours d'études sur le gaz moutarde, Peters montra que ce composé arrêtait la catalyse du glutathion dans le tissu musculaire. D'autres expériences montrèrent également que de nombreuses substances toxiques et, parmi elles, l'arsenic, étaient capables de provoquer la même inhibition. Or le glutathion possède un groupement SH. L'hypothèse de l'attaque d'un tel groupement par l'arsenic se précisait donc.

Voetling venait peu après apporter un nouvel argument en montrant que l'arsenoxyde se combinait au glutathion en donnant un composé sulfuré et que les monothiols, en assez grand excès, étaient capables de prévenir cette union en se combinant à l'arsenic.

Un composé sulfuré était donc capable de prévenir l'union de l'arsenic avec un autre composé sulfuré. Il fallait en tirer deux conclusions :

— D'une part, le rôle prépondérant du radical SH dans la fixation de l'arsenic;

— D'autre part, l'espoir que l'on pourrait trouver un corps (un composé sulfuré) susceptible de neutraliser l'arsenic.

Cohen et King montrèrent, de leur côté, que les thio-arsinites étaient dissociés, en solution alcaline, suivant la réaction :

$$R\,As\,(R'\,S)\,2 + H_2O \rightleftarrows R\,As\,O + 2\,(R'\,SH)$$

La réversibilité de cette réaction laissait espérer que l'action thérapeutique future consisterait non seulement en une neutralisation de l'agent toxique, mais encore en une *restitutio ad integrum.*

L'on pouvait alors raisonnablement penser que la toxicité de l'arsenic tenait à son union avec des groupements SH.

Il restait à prouver cependant que l'attaque de l'arsenic se portait sur un radical SH appartenant au système enzymatique oxydase-pyruvique. C'est à ce point des recherches que les travaux entrepris sur l'avitaminose B_1 se révélèrent infiniment profitables.

Rappelons la réaction : $\downarrow A$

Lactate + O → Pyruvate + 4 O → produits d'oxydation

la carence en vitamine B bloquant cette réaction en A.

Or, Peters découvrit que la présence d'une substance comme l'iodo-acétate bloque également cette réaction en A. Donc, au même titre, l'absence ou la présence d'un facteur agiront en arrêtant cette oxydation. Les deux éventualités aboutiront au même résultat : une accumulation d'acide pyruvique, élément essentiel de la lésion biochimique initiale dans l'opisthotonos du pigeon carencé.

Mais, découverte plus importante, de petites quantités de gaz moutarde agissaient identiquement. Enfin, Peters montra que de très faibles doses d'arsenites provoquaient les mêmes effets.

Depuis, il a été prouvé que les autres systèmes enzymatiques contenus dans le tissu cérébral n'étaient pas touchés par ces agents toxiques, ce qui prouve bien l'action sélective du toxique sur le système oxydase-pyruvique.

L'analogie avec les effets de l'iodo-acétate était particulièrement intéressante, car les travaux antérieurs avaient déjà conduit à la conception que l'inhibition produite par l'arsenic était due à une interaction sur des groupements SH. En se rapportant aux plus récentes découvertes, on était amené à concevoir que ces groupements SH étaient des radicaux constitutifs du système oxydase-pyruvique.

Le problème était donc résolu. Il était établi :

1° Que la toxicité de l'arsenic était due à une inhibition du système oxydase-pyruvique, cette inhibition entraînant une accumulation d'acide pyruvique dans l'organisme;

2° Que cette inhibition résultait de l'union de l'arsenic aux groupements SH appartenant à ce système enzymatique.

Il était également possible de faire de ce phénomène l'élément essentiel de la lésion biochimique initale de l'intoxication arsenicale.

L'antidote

C'est sur ces bases que l'on entreprit, en 1940, la recherche d'un antidote spécifique des gaz de guerre à base d'arsenic, tel que le Lewisite. A cette époque pourtant, l'idée que la seule action d'un toxique sur le système enzymatique pourrait déclencher un processus aussi complexe que celui de l'empoisonnement arsenical était difficilement admise dans les cercles médicaux.

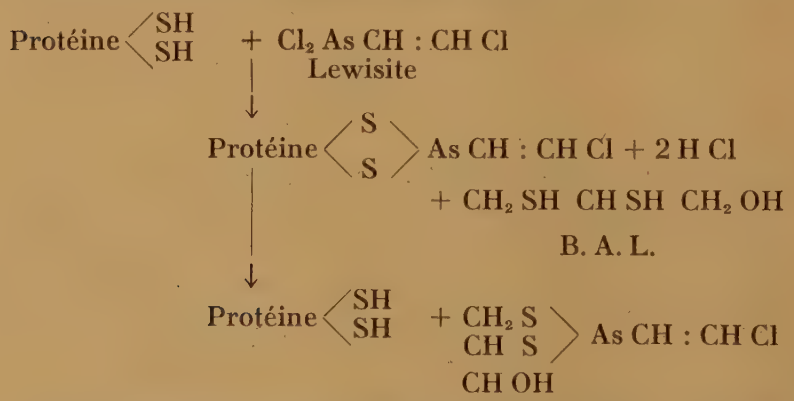
Cependant, il se confirma rapidement que, parmi de nombreux autres systèmes enzymatiques, le système oxydase-pyruvique était seul sensible à l'action du Lewisite. Thompson objectiva l'action de cet arsenical en effectuant des dosages d'acide pyruvique dans le sang du pigeon,

après injections d'un composé arsenical. Ce dosage, effectué par la méthode du dinitrophénylhydrazone, montrait bien l'accumulation de ce corps dans le sang.

Il restait cependant de nombreux points à élucider. Le plus important d'entre eux était la complète impuissance à protéger les animaux contre la toxicité des arsenicaux, par d'importantes concentrations de monothiols, résultats quelque peu différents de ceux obtenus par Voetling.

A cette époque, Stocken et Thompson étudiaient les composés arsenicaux de la kératéine, kératine réduite, riche en radicaux SH. Parmi ces corps, ils isolèrent le composé Lewisite-kératéine et ils montrèrent par l'analyse qu'environ 75 p. 100 de l'arsenic contenu dans ce composé était combiné dans la proportion de 1 As pour 2 SH.

Il se pouvait donc que les composés dithiols fussent plus efficaces que les monothiols dans la lutte contre l'arsenic. Et l'on pouvait penser que si l'on trouvait un dithiol, capable de former un composé plus stable, comme dans la réaction ci-dessous, il serait possible de rompre l'union de l'arsenic d'avec les protéines tissulaires :



Après quelques essais avec différents dithiols, Stocken réalisa la synthèse d'un nouveau composé : le 2.3. dimercaptopropanol, appelé « B. A. L. » (British Anti-Lewisite) ou Mercaptol, qui se révélait être, après expérimentation, le véritable antidote de l'intoxication arsenicale.

PROPRIÉTÉS DU BRITISH ANTI-LEWISITE (B. A. L.)

Le B. A. L. est un liquide incolore répandant une odeur marquée de mercaptan. Sa solubilité dans l'eau est de 6 p. 100, mais les solutions en sont peu stables. Les solutions huileuses s'obtiennent facilement et sont aisément stérilisables.

Le B. A. L. est un réducteur puissant. Il rompt, en présence d'oxygène, le noyau porphyrine de l'hémine et de l'oxyhémoglobine. Il réduit instantanément la méthémoglobine en hémoglobine. Il maintient le cytochrome sous sa forme réduite, s'opposant ainsi l'activité de la cytochrome-oxydase.

Le B. A. L., ainsi que le complexe qu'il forme avec l'arsenic, s'élimine rapidement par l'urine.

Il n'y a pratiquement pas d'accumulation, phénomène appréciable en raison de la toxicité du produit, mais qui a, par contre, l'inconvénient de nécessiter la répétition des injections toutes les quatre heures, tout au moins les tout premiers jours.

EXPÉRIMENTATION DU B. A. L.

L'intérêt de cette thérapeutique nouvelle étant considérable dans la lutte contre les gaz de guerre, l'expérimentation fut aussitôt entreprise et, rapidement, des expériences sur l'animal, puis sur l'homme, montrèrent la valeur de cette médication.

Expériences sur l'animal

L'action du B. A. L. sur l'arsenic fut facilement mise en évidence chez les sporozoaires. Ceux-ci, en effet, soumis à une dose mortelle d'arsenic, deviennent immobiles et des réactions dégénératives apparaissent. L'adjonction de B. A. L. à la solution leur redonne leur mobilité. Enfin, l'administration simultanée de B. A. L. et d'arsenic n'entraîne aucun trouble chez les sporozoaires.

L'action du British Anti-Lewisite sur les intoxications expérimentales de l'animal, par les arsenicaux employés en thérapeutique, est également démonstrative. On a pu mettre en évidence l'action heureuse du B. A. L. sur l'intoxication par le marpharsen. L'injection de B. A. L. à la dose de 3 mg. par kilogramme, chez le lapin qui a reçu une dose toxique de marpharsen, évite tout accident. L'augmentation du taux de l'arsenic contenu dans les urines témoigne de l'action du B. A. L. qui déplace l'arsenic fixé.

Les mêmes résultats furent obtenus sur des animaux intoxiqués par le Lewisite.

Expériences sur l'Homme

L'apparition de vésicules sur la peau, par application du Lewisite, peut être prévenue par l'application locale de B. A. L. sur la zone lésée, et cela même une heure et demie après l'application. Ce fait prouve bien que le British Anti-Lewisite est capable de neutraliser l'action toxique du Lewisite et même de réparer les lésions provoquées, puisque son application sur la zone contaminée peut être retardée jusqu'à l'apparition d'un érythème intense. Cet érythème disparaît, dans la plupart des cas, au bout de vingt-quatre heures.

Outre ces résultats purement expérimentaux, on a pu utiliser le B. A. L. dans le traitement de brûlures dues à des projections accidentelles de vésicants arsenicaux sur la peau.

De même, les résultats obtenus dans le traitement d'atteintes oculaires accidentelles confirmèrent les résultats obtenus chez l'animal. Il avait en effet été montré que l'instillation de quelques gouttes d'une solution de B. A. L. à 10 p. 100 dans le sac conjonctival, moins de cinq minutes après la contamination, entraînait une guérison presque complète.

Au cours de ces travaux, on mit en évidence que le B. A. L. en solution dans l'huile d'arachide, et en présence de benzoate de benzyle, pouvait être stérilisé à la chaleur en ne perdant qu'une infime partie de son activité. D'autre part, la substance pouvait être injectée par voie intra-musculaire.

La découverte était d'importance, car il avait été montré, lors d'expériences sur le traitement des dermatites arsenicales par le B. A. L., que l'action irritante de celui-ci sur la peau humaine, plus prononcée encore sur une peau enflammée, contre-indiquait son administration par voie cutanée.

L'impossibilité d'injecter les solutions huileuses par voie intraveineuse, la toxicité même du B. A. L. ont amené les expérimentateurs à préparer un dérivé soluble dans l'eau, dont la diffusion serait plus grande et peu toxique.

C'est ainsi que Danielli a proposé le B. A. L. intraveineux, le 0-glucoside du dimercaptopropanol. Injectable par voie intraveineuse, il est rapidement excrété par l'urine et il est bien toléré. Son efficacité est démontrée : il protège remarquablement contre l'application de trois à quatre doses mortelles de Lewisite, même après un délai de quatre heures dans l'application du traitement.

POSOLOGIE DU B. A. L.

On utilise habituellement la solution huileuse de British Anti-Lewisite dans l'huile d'arachide, additionnée de 10 à 20 p. 100 de benzoate de benzyle pour faciliter la solubilisation. Cette préparation est exclusivement injectable par voie intramusculaire.

Les ampoules anglaises contiennent une solution à 5 p. 100 (1 cm^3 représente donc 50 mg. de B. A. L.).

Les ampoules américaines contiennent une solution à 10 p. 100 (1 cm^3 représente donc 100 mg. de B. A. L.).

Les ampoules françaises contiennent une solution à 10 p. 100 (elles sont dosées à 4 cm^3 représentant donc 400 mg.).

A l'heure actuelle, la vente du British Anti-Lewisite en France n'est pas libre. Les stocks sont contrôlés par les services du Ministère de la Santé Publique, qui ne cèdent le produit qu'aux formations hospitalières.

Technique

On injecte 3 mg. par kilogramme de poids à chaque piqûre. Pour un adulte de 70 kilogrammes, l'on injectera 0,21 g., soit avec la solution habituelle à 2 p. 100 : 2 cm^3.

Rythme des injections :

Cas graves. — Premier et deuxième jours : 6 injections par jour;
Troisième jour : 4 injections;
Jours suivants : 2 injections par jour.

Cas légers. — Premier et deuxième jours : 4 injections par jour;
Troisième jour : 2 injections;
Jours suivants : 1 injection par jour.

Ces chiffres n'ont naturellement qu'une valeur indicative.

Nous traiterons plus loin de la question des réactions d'intolérance et de la toxicité du B. A. L. Nous verrons alors l'importance qu'il convient d'accorder aux réactions du sujet et à l'état du terrain, dans l'estimation des doses à administrer.

Signalons également l'importance du facteur élimination rénale. Les doses répétées de B. A. L. accumulent leurs effets toxiques si les injections sont trop rapprochées et si l'élimination est insuffisante.

Rappelons enfin que le facteur essentiel dans la réussite de ce traitement est sa mise en œuvre rapide.

Traitements adjuvants

Le gardénal sera utile dans les formes convulsives sévères : 10 à 20 cg. par jour.

Donner des diurétiques légers, type eau lactosée, et, de temps à autre, des cholagogues légers. Ces corps aideront à l'élimination de l'arsenic et du B. A. L.

L'hépatothérapie trouvera sa justification chaque fois que l'on soupçonnera une déficience hépatique.

INTOLÉRANCE AU B. A. L.

L'administration du British Anti-Lewisite peut entraîner l'apparition de nombreux signes cliniques qui traduisent l'intolérance de l'organisme vis-à-vis de ce corps. Parmi ces signes cliniques, l'on notera des nausées, des vomissements, de la céphalée, sensations de brûlures au niveau des gencives, crampes abdominales, bouffées de vapeur, fourmillements aux extrémités, sensation de constriction thoracique, etc.

Ces signes atteignent parfois une telle intensité qu'il est nécessaire d'interrompre le traitement.

Tye et Siegel, faisant un rapprochement entre ces accidents et les réactions sériques, chez un malade traité pour une dermatite arsenicale, administrèrent 0,6 cm^3 d'une solution au 1/1.000e d'hypochloride d'épinéphrine (adrénaline). Ils obtinrent une sédation immédiate des accidents. Encouragés par ces résultats, ils donnèrent au malade 25 mg. de sulfate d'éphédrine *per os,* une demi-heure avant l'injection suivante, afin de prévenir de nouvelles réactions. Le malade ne présenta aucun trouble après une série de dix injections du produit, toutes précédées par une prise orale de sulfate d'éphédrine.

Les auteurs citent une deuxième observation : un nègre présentant une dermatite (intoxication par un métal lourd) était traité par le B. A. L. et chaque injection était précédée par la prise de 25 mg. de sulfate d'éphédrine. L'on ne

notait aucun signe d'intolérance; mais, le malade ayant omis de prendre son comprimé avant la septième injection, il présenta, quelques minutes après, une sécrétion lacrymale importante, de la céphalée, une sensation de constriction thoracique et une sensation de brûlure au niveau du tronc.

Les injections suivantes furent précédées d'une prise de 50 mg. d'éphédrine et les signes d'intolérance ne réapparurent plus.

De cet exposé, il convient de tirer deux conclusions :

1° Le B. A. L. est susceptible de déclencher dans l'organisme des réactions d'intolérance du type anaphylactique, que nous opposerons, dans un autre chapitre, aux réactions d'ordre toxique.

2° L'administration de sulfate d'éphédrine, une demi-heure avant l'injection de B. A. L., semble suffire pour supprimer ces réactions.

Toxicité du B. A. L.

Si ce corps semble être une heureuse découverte pour le traitement de l'intoxication arsenicale, une sage prudence doit cependant présider à son utilisation. Dans certains cas, en effet, la toxicité propre du B. A. L. semble s'ajouter à celle du poison en cause.

Nous diviserons l'étude de cette question en deux parties. Nous verrons d'abord la mise en évidence expérimentale de cette toxicité et nous terminerons en étudiant l'aspect clinique de cette question.

Mise en évidence de la toxicité du B. A. L.

La toxicité du B. A. L. a été mise en évidence par de nombreuses expériences.

Bacq insiste sur cette toxicité et indique les troubles observés chez l'animal par suite de l'administration de doses trop élevées. En effet, on voit apparaître une apathie avec blépharospasme et œdème de la conjonctive, puis une

abondante salivation et des vomissements. Une dose trop élevée entraîne des tremblements musculaires, puis des convulsions et finalement un coma mortel.

Chez le rat, la dose mortelle est de 105 à 110 mg. par kilogramme, par voie intramusculaire. Cette dose paraît dépendre, dans une certaine mesure, de la fréquence des injections. Par voie transcutanée, la tolérance est plus grande : il faut 2 à 3 grammes pour entraîner la mort.

Le B. A. L. à dose mortelle produit une importante hypertension par vaso-constriction intense.

L'administration par voie intraveineuse de doses semblables entraîne un collapsus circulatoire rapide. Les doses élevées, mais non mortelles, provoquent une acidose par baisse de la réserve alcaline, une hyperglycémie probablement par neutralisation de l'insuline, une augmentation de l'acide lactique et des troubles du métabolisme du sodium.

Mac Nyder a étudié le comportement hépatique du chien après administration de British Anti-Lewisite. L'injection intramusculaire de 5 mg. par kilogramme de poids, deux fois par jour pendant quatre jours, n'entraîne aucune perturbation des épreuves d'exploration de la fonction hépatique. L'examen histologique, après sacrifice de l'animal, ne montre d'ailleurs aucune lésion manifeste. Cependant, des doses de 15 à 30 mg. par kilogramme troublent la fonction hépatique, et l'examen *post mortem* montre alors des lésions de dégénérescence graisseuse du foie.

Chez l'homme, ces incidents peuvent apparaître si l'on dépasse la dose de 5 mg. par kilogramme de poids.

Cameron et Burgess, expérimentant sur des animaux auxquels ils provoquent des lésions hépatiques par le tétrachlorure de carbone, constatent que l'administration du B. A. L. entraîne des accidents toxiques qui ne se produisent pas chez l'animal sain.

On a pu, en outre, montrer que le composé B. A. L./arsenic, résultant de la détoxication, était moins toxique que le B. A. L. isolé. Ce corps est donc dangereux s'il est administré inutilement.

Aspect clinique de la toxicité du B. A. L.

Nous nous contenterons, pour illustrer ce point, de rapporter une observation de Huriez et Melville. Ce n'est pas une apoplexie séreuse arsenicale; mais peu importe, car nous n'avons pour but que de montrer les effets du B. A. L.

Il s'agit d'une femme de trente-quatre ans présentant un chancre du col et traitée par le Novar. L'apparition d'un érythème généralisé, puis d'une température à 40° avec un ictère franc et enfin d'une polynévrite, fit mettre la malade à un traitement par le British Anti-Lewisite.

Rapidement, l'ictère s'amenda, les paresthésies disparurent, mais, disent Huriez et Melville, la poursuite du traitement ne s'avéra pas sans danger, chez une malade au système réticulo-endothélial chimiopexique, fragilisé par un passé d'éthylisme professionnel, marqué d'un ictère deux ans auparavant et par l'agression arsenicale récente.

La température remonta jusqu'à 39°3 et on décela une albuminurie légère, cependant que la leucocytose continuait à s'abaisser, passant de 3.900 à 3.600.

Le bien-fondé de cette interprétation paraît vérifié par la disparition de la fièvre et de l'albuminurie, dès l'arrêt de l'administration du B. A. L.

Nous venons d'étudier, dans deux chapitres bien différents, des phénomènes qui pourraient, à première vue, ne paraître que des expressions différentes d'un même processus. Il nous paraît, en effet, qu'il faille considérer séparément :

1° Les réactions d'intolérance au B. A. L., réactions obtenues après l'administration de doses normales, parfois très réduites, et qui semblent s'apparenter aux réactions du type anaphylactique.

Jamais la simple administration de sulfate d'éphédrine ne pourrait neutraliser la toxicité du B. A. L. Enfin, élément important, les antihistaminiques de synthèse peuvent fort

bien être substitués à l'éphédrine pour prévenir l'apparition de ces réactions. Que penser, également, du caractère éphémère et rapidement réversible de ces accidents ?

Ils nous paraissent donc bien être le fait d'une réaction d'intolérance de l'organisme à ce produit.

2° L'action toxique du B. A. L. Mais nous savons qu'il faut en administrer des doses importantes pour déterminer des lésions chez l'homme sain. L'élément essentiel nous paraît résider dans la qualité du terrain qui reçoit le B. A. L.

Il fallait bien s'y attendre après les enseignements de toutes les chimiothérapies antérieures. Dès que l'organisation ne sera plus en état d'éliminer d'une manière correcte le composé B. A. L./arsenic, nous aurons des désordres importants. En effet, si ce composé est moins toxique que le B. A. L. isolé, il n'en conserve pas moins une toxicité certaine.

Ainsi donc, le médecin se trouvera placé devant le trinome à parts variables, constitué par :

1° L'intoxication;

2° La valeur du terrain;

3° La tolérance variable du sujet.

Connaissant ces trois facteurs, le médecin pourra utiliser des médications proportionnées à l'importance de ces manifestations et, surtout, à l'ordre d'urgence :

1° Le fait de l'intoxication commande le traitement spécifique par le B. A. L. avec les précautions que nous indiquerons ci-après;

2° La déficience du terrain (hépatite, néphrite, terrain taré) commandera la prudence la plus extrême dans l'administration du B. A. L. et l'application d'une thérapeutique appropriée permettant de suppléer ou d'améliorer les lésions constatées, par exemple hépatothérapie intense, acides aminés protecteurs, etc., chez un hépatique;

3° La tolérance du sujet au B. A. L. sera un facteur

difficile, sinon impossible à évaluer avant le commencement du traitement. L'on ne saurait trop recommander l'administration systématique de sulfate d'éphédrine ou d'antihistaminiques de synthèse avant les injections de British Anti-Lewisite.

L'apparition de réactions d'intolérance commandera d'une manière formelle leur administration.

PATHOGÉNIE

La pathogénie de l'apoplexie séreuse a suscité de fort nombreuses théories. Aucune, malheureusement, ne peut nous satisfaire à l'heure actuelle. Il ne pouvait en être autrement dans l'ignorance où nous étions, il n'y a que trois ou quatre ans, sur le mécanisme intime de l'intoxication arsenicale.

Cependant, précisons bien que si, à l'heure actuelle, nos connaissances sont plus précises, nous ne possédons pourtant pas tous les détails de ce processus.

Nous nous proposons donc d'étudier, dans un premier chapitre, les essais pathogéniques qui ont déjà été proposés. Dans un deuxième chapitre, nous tenterons de dégager les points essentiels d'une nouvelle tendance pathogénique, à la lumière des récentes découvertes sur la lésion biochimique initiale et sur le traitement de cette complication de l'arsénothérapie.

I. — Théories anciennes

1° *Théorie toxique.* — Pour Milian, l'apoplexie séreuse est due à une inhibition brutale de la fonction vasoconstrictive du sympathique, causée par des lésions indiscutables de l'appareil endocrinien et, en particulier, des capsules surrénales et du corps thyroïde.

Ces lésions, d'ordre toxique et provoquées par les arsénobenzènes, produiraient directement, par les troubles sécrétoires qu'elles entraînent, le déséquilibre vaso-moteur général et celui du cerveau en particulier.

Tzanck était opposé d'une manière formelle à cette

théorie. « Bien moins vraisemblable est l'hypothèse d'une manifestation toxique proprement dite. Nous avons vu, en effet, que l'apoplexie séreuse survenait avec prédilection au début du traitement arsenical... Au contraire, en fin de série, alors que la dose du produit injecté est élevée, les accidents cérébraux sont très rares. » Nous avons vu déjà la valeur qu'il convient d'attribuer à un tel argument.

Mais Tzanck oppose surtout à la théorie toxique un fait indiscutable, qui ébranle fortement la thèse de Milian : « Intoxication arsenicale ? Nous en connaissons les symptômes : c'est la polynévrite, premier signe d'une saturation de l'organisme qui s'observe tout à coup, pour des doses suffisantes d'une substance arsenicale quelconque. »

Nous discuterons, dans notre deuxième chapitre, de la valeur de cette thèse et des objections qui lui sont faites.

2° *Théorie de l'anaphylaxie.* — Pour de nombreux auteurs, l'apoplexie, au même titre que les autres accidents de l'arsénothérapie, relève d'une sensibilité acquise et s'apparente aux phénomènes d'anaphylaxie. Ils sont en tous points semblables à une intolérance protéinique. L'apoplexie séreuse est, dès lors, l'équivalent d'un choc. Sur le mécanisme de ce choc, les opinions diffèrent :

Il serait dû à la floculation des colloïdes plasmatiques par l'arsenic;

Il serait l'équivalent d'un choc hémoclasique banal par apport abondant et rapide d'un composé arsenical;

Il serait dû à un phénomène d'hypersensibilité analogue à une réaction antigène/anticorps. Levaditi concevait, en effet, que l'arsenic s'unit à certaines protéines pour former des complexes générateurs d'anticorps.

3° *Théorie du biotropisme direct.* — Certains auteurs ont attribué l'accident cérébral à une réactivation de lésions syphilitiques nerveuses. Il s'agirait donc d'une réaction d'Herxheimer. Nous verrons que cette théorie ne peut expliquer que certains cas particuliers.

4° *Théorie du biotropisme indirect.* — Dans certains cas d'apoplexie séreuse évoluant concomitamment avec une éruption cutanée, Milian a pensé qu'il pouvait y avoir une réactivation par l'arsenic, d'un virus jusque là latent. L'auteur opposait ainsi :

L'encéphalopathie biotropique avec éruption, bénigne;

L'encéphalopathie toxique sans éruption, mortelle.

5° *Théorie de la réaction individuelle* (Tzanck). — On ne peut expliquer l'apoplexie séreuse que par une réaction d'intolérance de l'organisme à la substance médicamenteuse ingérée. « C'est en effet, dit Tzanck, le propre de ces réactions de survenir à la suite d'administration de diverses substances, sans rapport avec la dose, d'être souvent imprévisibles, d'évoluer chez des sujets robustes et vigoureux, mais présentant une sensibilité acquise ou congénitale, permanente ou passagère, à une substance ou à un groupe de substances. »

Tzanck voit, dans la nature de cette prédisposition du terrain, le rôle incontestable du système endocrinien. Il en donne comme preuve la très grande fréquence de l'apoplexie séreuse chez la femme enceinte, chez laquelle le bouleversement de l'équilibre endocrinien favoriserait l'éclosion de certaines réactions d'intolérance. Cet auteur attribue également un rôle important à la préexistence d'un déséquilibre du système neuro-végétatif.

Quant au mécanisme physio-pathologique de l'apoplexie séreuse, Tzanck en fait un syndrome malin, comparable aux formes malignes de la chorée, et dans lequel le rôle du système neuro-végétatif serait primordial.

6° *Théorie de Reilly et Rivallier.* — Pour ces auteurs également, le rôle du système sympathique paraît primordial. Ils tentent d'expliquer le mécanisme de l'intervention de ce système par un état d'hypersensibilité. Ce serait un phénomène purement physique, un conflit entre la substance médicamenteuse et des éléments nerveux (le système

sympathique) dont un premier contact a accru l'irritabilité à son égard.

II. — Discussion de ces théories

Nous éliminerons tout d'abord, très rapidement, les théories qui, à l'heure actuelle, ne peuvent plus prétendre à expliquer l'apparition de l'apoplexie séreuse.

La théorie anaphylactique. — L'apoplexie séreuse, nous pouvons maintenant l'affirmer, n'est pas un choc anaphylactique banal. Levaditi avait bien prévu l'union de l'arsenic aux protéines tissulaires, mais l'épreuve des tests n'a jamais mis en évidence l'existence d'une réaction antigène-anticorps.

De même, il n'a jamais été montré l'existence d'un rapport entre le pouvoir floculant *in vitro* des arsénobenzènes et la fréquence des accidents qu'ils déterminent. Enfin, l'existence de floculats dans le sang des malades n'a jamais été constatée.

La théorie du biotropisme direct. — Elle n'est pas à discuter. Seuls quelques cas très spéciaux, entrant dans le cadre des réactions de neuro-réactivations, pourraient être expliqués par cette théorie.

La théorie du biotropisme indirect. — On imagine difficilement un virus dermotrope et neurotrope, capable de donner des lésions cutanées polymorphes et une symptomatologie cérébrale bien différente de celle observée au cours des encéphalites infectieuses ou post-éruptives variées.

Le British Anti-Lewisite ne saurait avoir une action anti-infectieuse sur ce germe, et c'est là l'argument le plus important pour réfuter cette thèse.

Il nous reste à discuter maintenant les théories les plus importantes et les plus valables.

La théorie toxique. — Nous avons indiqué précédemment les arguments que Tzanck opposait à Milian. Certes, ils

sont de valeur, nul ne peut contredire Tzanck quand il rappelle que l'intoxication arsenicale a une symptomatologie bien connue, et que le premier signe en est la polynévrite.

Que penser cependant de l'action quasi immédiate du B. A. L. sur cet accident ? Les dosages de l'arsenic dans les urines n'objectivent-ils pas une élimination accrue de ce toxique dès l'administration du B. A. L. ? Les travaux expérimentaux sur l'action de l'arsenic vis-à-vis du système oxydase-pyruvique, la rapide réversibilité des accidents apoplectiques grâce au B. A. L., l'élimination accrue de ce toxique lors du traitement, sont des arguments qui prouvent d'une manière péremptoire une action toxique de l'arsenic.

Ne peut-on imaginer que l'action de ce dernier puisse se présenter parfois sous un autre aspect que celui de l'intoxication arsenicale classique ? Nous nous résumerons en disant qu'il semble très probable que l'arsenic détermine cet accident apoplectique par un mécanisme toxique, différent cependant du mécanisme de l'intoxication arsenicale classique.

La théorie de la réaction individuelle. — Les arguments que nous venons d'exposer en faveur de l'action toxique de l'arsenic, ne doivent cependant pas être considérés comme des arguments destinés à combattre la théorie de Tzanck.

Le fait d'une réaction individuelle ne peut être nié à à l'heure actuelle. Rien, dans l'étude des facteurs étiologiques, ne nous permet d'expliquer l'apparition d'accidents apoplectiques chez un sujet apparemment normal, si ce n'est cette notion de réaction individuelle.

A quoi correspond ce phénomène ? Il nous est bien difficile de nous aventurer dans ce domaine encore si mal connu. Un seul facteur a été mis en évidence et semble devoir être accepté : la réaction du système sympathique au cours de l'apoplexie séreuse.

Cette intervention du système sympathique est cliniquement évidente. Nous savons, en effet, que la constatation

anatomo-pathologique la plus apparente de cette complication arsenicale consiste en un phénomène de vaso-dilatation excessive et à peu près généralisée, ainsi qu'en témoignent cliniquement l'aspect coloré de la face, les transudations séreuses, la diarrhée, etc., et, microscopiquement, l'absence de lésion cellulaire dans les tissus dont les troubles sont d'ordre mécanique et dont l'architecture est littéralement bouleversée par une poussée congestive d'exceptionnelle intensité.

Il est donc généralement admis aujourd'hui que l'apoplexie séreuse est due essentiellement à un déséquilibre vaso-moteur, réalisant une paralysie du système sympathique, renforcé peut-être par une excitation du pneumogastrique.

Précisons cependant que nous estimons ne pas avoir résolu le problème de la réaction individuelle par cet exposé. Il faut en effet considérer que la réaction sympathique n'est elle-même que secondaire à un processus initial sur la nature duquel nous nous étendrons plus tard. Cette réaction sympathique ne peut et ne doit être assimilée à la réaction que nous constatons dans la crise nitritoïde post-arsenicale. Celle-ci est une réaction pure que l'on doit faire entrer dans le cadre du syndrome d'irritation de Reilly.

La curieuse observation de Milian doit nous en convaincre : « Chez un médecin tabétique qui a présenté ces accidents, nous avons pu, à volonté, les faire disparaître et réapparaître en interrompant et rétablissant tour à tour le cours de l'injection ».

De même, le traitement de ces accidents par l'adrénaline montre bien qu'il ne s'agit que d'irritation sympathique.

Toute autre est la nature de la réaction sympathique dans l'apoplexie séreuse. Nous avons rapporté, dans un chapitre précédent, l'action inconstante de l'adrénaline sur l'accident apoplectique. Il est donc logique de considérer que, dans cette affection, il n'y a pas simple irritation

sympathique. Des lésions peu à peu irréversibles se constituent et l'on peut alors comprendre pourquoi, à partir d'un certain stade, l'adrénaline deviendra inefficace.

III. — Essai pathogénique

Quels éléments devons-nous retenir à la suite de cette discussion ?

La notion de l'action toxique de l'arsenic;

La notion de réaction individuelle propre à chaque sujet;

La notion de réaction vaso-motrice;

Nous rappellerons que nous n'avons pas opposé : toxicité de l'arsenic et réaction individuelle. Il est possible, en effet, de concevoir que l'arsenic n'agit, dans certaines circonstances, que du fait de facteurs particuliers tenant au terrain. Est-il possible de pénétrer plus encore dans l'intimité du mécanisme de l'apoplexie séreuse ? Les travaux de Peters, sur l'action de l'arsenic vis-à-vis du système oxydase-pyruvique, doivent nous inciter à le faire.

Nous savons en effet que Peters découvrit la lésion initiale biochimique dans l'opisthotonos du pigeon carencé. Elle consiste en un blocage de la dégradation des glucides et en une accumulation d'acide pyruvique. Cette accumulation est la seule différence que l'on puisse mettre en évidence entre le cerveau de pigeon carencé et celui d'un pigeon sain.

Force est donc d'admettre que l'acide pyruvique se comporte comme un poison du système nerveux, et est le facteur déterminant de l'opisthotonos. Trop grande est l'analogie entre cette excitation nerveuse et la paralysie du système sympathique dans l'apoplexie séreuse pour ne pas faire de l'acide pyruvique le facteur déterminant de cette inhibition vaso-motrice.

Nous ne pensons nullement avoir résolu le problème de l'apoplexie séreuse par cette hypothèse. Nombreux sont encore les points qui nous sont entièrement inconnus.

Nous nous résumerons en disant qu'il est possible, à l'heure actuelle, de concevoir ainsi l'apparition de l'apoplexie séreuse : l'arsenic inhiberait la dégradation des glucides. Il en résulterait une accumulation d'acide pyruvique dans le sang, cette substance paraissant être à l'origine de la paralysie du système sympathique constatée cliniquement. Mais, cependant, il serait nécessaire de préciser que ce phénomène ne survient que chez certains individus, dans des conditions qui nous sont encore inconnues, mais qui doivent certainement tenir à une réaction spéciale du terrain.

OBSERVATIONS

Observation I (Inédite)

(Recueillie dans le Service de M. le Professeur Fontan.)

Il s'agit du jeune Jean M..., âgé de seize mois. Enfant né à terme après un accouchement normal. Il a été nourri au sein pendant quinze jours, puis au lait Guigoz associé à des bouillies. Il a fait ses premiers pas à quatorze mois.

Antécédents : cet enfant présentait une dermite polymorphe de Durhing-Brocq, traitée au sulfarsénol depuis le mois de janvier 1951.

Au lendemain de l'avant-dernière piqûre de sulfarsénol, l'enfant présenta des accidents du type convulsif : une crise le 20 mars au matin, qui dura deux heures, puis une autre à 14 heures le même jour.

A son arrivée dans le service, l'examen montre : un enfant très pâle, présentant des mouvements convulsifs; une température à 40°. Pas de vomissements. Aucun trouble digestif. L'appétit restera conservé pendant tout le séjour à l'hôpital.

La ponction lombaire pratiquée montre un liquide clair, un peu hypertendu, dont l'analyse ne révèle rien d'anormal (0,4 éléments à la cellule de Nageotte et absence de germes).

Une paracentèse est pratiquée en raison de l'origine otitique possible de ces convulsions.

On institue le traitement suivant : gardénal (4 cg. sous-cutanés), solucamphre, pénicilline (600.000 unités Oxford par jour), streptomycine (0,50 g. par jour), oxygène.

Le gardénal sera donné les jours suivants par voie orale.

Le 22, envisageant la possibilité d'une encéphalite, on fait un abcès de fixation à la cuisse.

Une ponction lombaire pratiquée montre un liquide à peu près normal : 6 éléments à la cellule de NAGEOTTE.

L'examen des urines montre : 3 cg. d'albumine par litre, et présence d'acétone.

Fond d'œil : disques optiques normaux.

Radiographie pulmonaire : rien à signaler.

Mais l'interrogatoire de l'entourage ayant alors révélé l'existence d'un traitement par le sulfarsénol, on pose le diagnostic d'apoplexie séreuse post-arsenicale. L'on institue alors un traitement par le B. A. L. : 2 cm³ par jour pendant trois jours (la pénicilline et la streptomycine seront également données pendant ces trois jours).

Au lendemain de la troisième injection de B. A. L., la température commence à baisser et, le 27, soit trois jours après, l'enfant est apyrétique.

L'état général s'améliore rapidement et l'enfant reprend peu à peu conscience.

Le 28, l'abcès de fixation est incisé.

Le 31, l'enfant sort, complètement rétabli. Nous l'avons revu, depuis, en parfaite santé.

OBSERVATION II

(Empruntée à DANBY, in *Canadian Medical Association Journal*, mars 1948, volume 58.)

M. X..., âgé de vingt-quatre ans, en traitement pour syphilis secondaire.

L'examen général ne révèle rien d'anormal.

Traitement par le Mapharsen : 240 mg. par jour dans 2,400 l. d'une solution de dextrose à 5 p. 100, administrée par voie intraveineuse pendant huit heures. Le traitement est continué pendant cinq jours, pour une dose totale de 1.200 mg. de Mapharsen. On donna, en outre, 300 mg. d'acide ascorbique par jour, 1 cm³ d'extrait de foie et, les premier, troisième et cinquième jours du traitement, 2 cm³ de salicylate de bismuth.

A part quelques nausées le premier jour, il n'y eut aucune réaction jusqu'au cinquième jour, où la température s'éleva à 37°7.

Le sixième jour, une ponction lombaire pratiquée ramena un liquide normal. La fièvre se maintenait à 37°7.

Le neuvième jour, le malade fit une crise de convulsions cloniques à 10 heures. La ponction lombaire pratiquée ramena un liquide où la réaction de PANDY était positive et qui contenait 16 éléments au centimètre cube.

On administra du sodium amytal et 60 cm³ d'une solution de dextrose à 50 p. 100 par voie intraveineuse.

Une autre crise survint à 14 h. 45 et l'on redonna du dextrose. A 15 h. 45, on commença un traitement par le B. A. L. à la dose de 3 mg. par kilogramme de poids corporel, toutes les quatre heures. Cinq injections furent faites le premier jour, puis une injection par jour les deux jours suivants.

Trente heures après la première convulsion, le malade était à nouveau conscient.

OBSERVATION III

(Empruntée à DANBY, in *Canadian Medical Association Journal*, mars 1948, volume 58.)

M. X..., âgé de vingt-neuf ans. Réactions sérologiques de la syphilis positives.

Examen général : rien à signaler.

Traitement : Mapharsen (200 mg. par jour dans une solution de dextrose à 5 p. 100, par voie intraveineuse, pendant huit heures). Ce traitement est administré pendant cinq jours, pour une dose totale de 1.000 mg. de Mapharsen. En outre, on administrait 1 cm³ d'extrait de foie par jour, et les premier, troisième et cinquième jours, 2 cm³ de bismuth.

Le premier jour, le malade présenta une réaction fébrile d'HERXHEIMER, mais rien d'autre, si ce n'est quelques vomissements et nausées dans les quatre derniers jours.

Le sixième jour, après la ponction lombaire de contrôle, il présenta une importante céphalée et, le soir, était légèrement confus.

Le septième jour, à 5 heures du matin, il commença à délirer, présentant des mouvements de la tête et des lèvres, une mydriase et de l'incontinence d'urine. Il n'y avait pas de raideur de la nuque, les réflexes plantaires étaient douteux.

A 11 h. 35, le malade fit une crise épileptiforme, après laquelle on trouvait une lenteur de réaction des pupilles à la lumière et des réflexes plantaires se faisant en extension.

On institua aussitôt un traitement par le B. A. L., à la dose de 3,5 mg. par kilogramme de poids, toutes les quatre heures, soit quatre injections par jour.

Le huitième jour, le malade fit une autre crise convulsive, mais moins grave que la précédente.

Le neuvième jour, à 12 heures, il commença à répondre aux questions et le B. A. L. fut arrêté le dixième jour, après douze injections. Le malade était alors complètement conscient.

Observation IV

(Empruntée à Danby, in *Canadian Medical Association Journal*, mars 1943, volume 58.)

M. X..., âgé de vingt-sept ans. Réactions sérologiques de la syphilis positives, compliquées par une sévère balanite et un phymosis.

Examen général : rien à signaler.

Traitement. — 1° Pénicilline (25.000 u. O. toutes les heures, pour une dose totale de 925.000 u. O.) ; 2° Arsenic : Mapharsen (240 mg. par jour dans une solution de dextrose à 5 p. 100, par voie intraveineuse, pendant huit heures). Ce traitement est administré pendant cinq jours, pour une dose totale de 1.200 mg. de Mapharsen.

Le premier jour de l'administration de la pénicilline, le malade fit une réaction fébrile d'Herxheimer.

Pendant les cinq jours du traitement arsenical, le malade ne présenta aucune réaction. Le sixième jour, la ponction lombaire montra un liquide normal et, le septième jour, le malade fut renvoyé chez lui.

Le neuvième jour, à 4 h. 50, le malade fut réadmis à l'Hôpital. Il était dans un état de semi-coma, très agité, mais l'examen ne montrait rien d'anormal. L'interrogatoire de l'entourage apprit que le malade avait fait une crise convulsive trois heures auparavant.

A 5 heures, nouvelle crise épileptiforme, une autre crise à 5 h. 30 et, enfin, une dernière à 9 h. 30.

Un traitement par le B. A. L. avait cependant été institué dès 5 heures.

Le premier jour, le malade reçut 3,5 mg. de B. A. L. par kilogramme de poids, toutes les quatre heures. A 18 h. 30, il commençait déjà à répondre aux questions.

Le deuxième jour, l'on fit trois injections de B. A. L. Dans l'après-midi, le malade était à nouveau conscient.

Dans ces trois cas, l'auteur signale qu'il nourrit ses malades par sonde, et il souligne tout l'intérêt qu'il y a à employer cette technique pour soutenir le patient pendant la durée de son coma.

Observation V

(Empruntée à Cohen et Goldman, in *J. A. M. A.*, 15 mars 1947, vol. 133, p. 750.)

M. X..., âgé de vingt ans, traité depuis le 6 mars 1946 par un arsenical (oxophénarsine hypochloride), par injections intraveineuses de 40 mg. Cette dose fut répétée les 8, 11, 13, 15 et 18 mars, la dernière injection ayant été associée à une injection intramusculaire de bismuth.

Le 18, le malade présenta des nausées, des vomissements et de la fièvre.

Le 19, une éruption prurigineuse apparut.

Le 20, une autre injection de bismuth est pratiquée, ainsi qu'une injection de thiosulfate de sodium.

Le malade se sent bien jusque dans l'après-midi du 21. A ce moment, il fait une crise convulsive et tombe dans le coma, sans qu'aucun prodrome ait été signalé.

Le 22 mars, le malade est hospitalisé, dans le coma, et un traitement par le B. A. L. est aussitôt institué : injections intramusculaires d'une solution huileuse à 10 p. 100, contenant 20 p. 100 de benzoate de benzyle (une injection de 2 cm^3 toutes les quatre heures, jusqu'à un total de 14 cm^3).

Le 23, on injecte 2 cm^3 toutes les six heures, soit 8 cm^3 au total.

Le malade reste comateux les vingt-quatre premières heures. Le 23 à midi, le malade présente des signes d'œdème pulmo-

naire qui cèdent, douze heures après, avec le traitement suivant : oxygène, dextrose hypertonique intraveineux et ponction lombaire.

L'apparition d'un purpura nécessite l'administration de vitamine K, acide ascorbique, gluconate de calcium.

Le 24 mars, le malade est conscient et répond aux questions. On continue l'administration du B. A. L. (trois injections de 2 cm³).

Du 26 au 31, deux injections de 2 cm³ par jour.

Le 31, le malade sort guéri, ne présentant comme séquelles qu'une légère insuffisance hépatique.

Observation VI

(Empruntée à Huriez et Melville, in *Presse Médicale*, n° 7, 31 janvier 1948, pp. 74-75.)

A la troisième injection (0,30, 0,60, 0,75 g.) de novar, une syphilitique secondaire de dix-neuf ans présenta un malaise général sévère, avec une température à 40°, des vomissements, une céphalée très vive et des algies multiples. Ces malaises s'accentuèrent les jours suivants, le tableau clinique se compliquant d'une raideur vertébrale très accusée. La ponction lombaire ne permit de recueillir qu'une petite quantité de liquide céphalo-rachidien s'écoulant goutte à goutte, dont l'examen élimina toute réaction méningée.

A la fin du troisième jour, on pratiqua, toutes les quatre heures, des injections de 0,20 g. de B. A. L. qui entraînèrent en moins de douze heures une chute verticale et définitive de la température, et la rétrocession de toute la symptomatologie.

Dix jours plus tard, la réinjection de 0,30 g. de novar redéclencha un 40° et un tableau clinique identique, dissipé non moins rapidement par trois injections de 0,20 g. de British Anti-Lewisite.

Cette malade supporta ultérieurement, sans le moindre incident, une cure de 2.400.000 unités de pénicilline, puis une série de quinze injections de bismuth.

Rapport n° 1

(Emprunté à Thompson, in *British Medical Bulletin*, vol. 5, n°° 4-5, 1948, p. 1199.)

Thompson signale le traitement de 3 cas d'encéphalite post-arsenicale.

Dans deux de ces cas, la guérison complète fut obtenue en une semaine, tandis que dans le troisième cas, la guérison survint dès le quatrième jour.

Le traitement était :

Premier jour : quatre injections de 2 mg. d'une solution de B. A. L. à 5 p. 100 à quatre heures d'intervalle;

Deuxième, troisième, quatrième jours : deux injections par jour;

Cinquième et sixième jours : une injection par jour.

Rapport n° 2

(Rapport du « Council of Pharmacy and Chemistry », in *J. A. M. A.*, 6 juillet 1946, vol. 131, n° 10, p. 824.)

Le B. A. L. a été employé (quand ce rapport a été rédigé) dans le traitement de 55 cas d'encéphalopathie consécutive à un traitement arsenical intense.

44 malades furent rétablis complètement dans un délai de un à sept jours. Les 11 autres malades moururent.

Dans 5 de ces 11 cas, le traitement ne fut mis en œuvre que de neuf à soixante-douze heures après l'apparition des convulsions ou du coma.

Ceci semble montrer que, si le traitement est institué précocement, la mortalité pourra être réduite à moins de 15 p. 100.

CONCLUSIONS

I. — L'apoplexie séreuse apparaît, au cours du traitement arsenical, dans des conditions infiniment variables. Nous insisterons cependant sur l'importance de la constitution chimique des différents composés arsenicaux dans la genèse de ces accidents.

Nous noterons également qu'il convient de ne pas considérer l'apoplexie séreuse comme inexistante chez l'enfant.

Enfin, nous signalerons que cette affection n'est pas, comme l'ont considéré certains auteurs, un accident précoce de l'arsénothérapie.

II. — Les recherches anglo-américaines ont abouti, pendant la deuxième guerre mondiale, à la découverte d'un composé dithiol, le 2. 3. Dimercaptopropanol, qui doit être considéré comme l'antidote spécifique de l'intoxication arsenicale.

Ce corps agit en dissociant le composé arsenic/protéine et en formant avec cet arsenic un composé plus stable et presque inoffensif pour l'organisme.

III. — Le British Anti-Lewisite (B. A. L.) s'administre à la dose de 3 mg. par kilogramme de poids à chaque injection. Le rythme sera essentiellement fonction de la gravité de l'intoxication.

IV. — Grâce à cette nouvelle thérapeutique, la mortalité, qui était autrefois de 75 %, s'est abaissée à 15 %.

V. — Le B. A. L. est susceptible de déclencher des réactions d'intolérance analogues aux réactions anaphylac-

tiques, aisément curables et prévenues par le sulfate d'éphédrine.

VI. — Le B. A. L. est également susceptible de donner lieu à des accidents toxiques, lorsque l'organisme ne sera plus capable d'éliminer le composé arsenic/B. A. L., ce composé n'étant pas, en effet, absolument atoxique.

VII. — La pathogénie de cette affection est encore bien obscure. Nous noterons cependant :

a) L'importance de la lésion biochimique initiale mise en évidence par PETERS : l'accumulation d'acide pyruvique, consécutive au blocage de la dégradation des glucides;

b) L'importance admise, à l'heure actuelle, de la réaction du système sympathique.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Pour le Doyen :
L'Assesseur,
L. CHELLE.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
P. JOULIA.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 16 Juin 1951.
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

I. — APOPLEXIE SÉREUSE

Tzanck & Lewi. — L'encéphalopathie arsenicale. *Ann. de Dermatol.*, 1939-1940, pp. 752-770 et 893-906.

Weber. — Accidents cérébraux graves consécutifs à l'administration des arsenicaux pentavalents. Thèse, Paris, 1941.

Jullich (M. L.). — Apoplexie séreuse chez l'enfant, au cours du traitement arsenical. Thèse, Paris, 1940.

Chavany & Tournay. — Apoplexie séreuse post-arsénobenzolique terminée par la guérison. Soc. de Neurologie, séance 3 décembre 1931.

Skwirsky (M^{lle}). — Apoplexie séreuse post-arsenicale. Thèse, Paris, 1930.

De Gennes. — Accidents de l'arsénothérapie. *Progrès Médical*, 17 octobre 1936, p. 1583.

Milian. — Accidents cérébraux du novarsénobenzol. *Bull. et Mém. de la Soc. Médic. des Hôp. de Paris*, séance du 10 février 1939, p. 176.

Dainow. — Acide ascorbique et intolérance aux arsénobenzènes. *Presse Médic.*, 27 novembre 1937, p. 1670.

II. — BRITISH ANTI-LEWISITE

J. R. G. — Le B. A. L. dans la prévention et le traitement des intoxications par les métaux lourds. *Concours Médical*, 8 mai 1948, n° 19, p. 923.

Danby (C. W. E.). — Use of B. A. L. in arsenical encephalopathy. *The Canadian Medic. Assoc. Journal*, 3 mars 1948, vol. 58, n° 3, p. 284.

Report from the B. A. L. Conference. — British Anti-Lewisite : its use and therapeutic value in arsenical intoxication. *The Lancet*, 4 octobre 1947, n° 14, vol. 2, p. 497.

Anonyme. — The substance called B. A. L. *British Medical Journ.*, février 1946, n° 44.

Anonyme. — B. A. L. in the treatment of arsenic and mercury poisoning. In the *Journ. of Americ. Medic. Assoc.*, 6 juillet 1946, n° 10, vol. 131, pp. 824-825.

Lewi. — Le traitement des intoxications arsenicales et mercurielles par le 2-3 Dimercaptopropanol. *Presse Médic.*, décembre 1946, n° 62, pp. 841-843.

Lichtwitz & Bernal. — B. A. L., nouveau traitement des intoxications arsenicales et mercurielles. *Sem. des Hôp. de Paris*, novembre 1946.

Huriez, Melville, Taquet & Steenhouwer. — Action du B. A. L. sur les accidents de l'arsenic et de la chrysothérapie. *Presse Médic.*, janvier 1948, n° 7, pp. 74-75.

Sulzberger & Baer. — Development and use of B. A. L. a review with particular reference to arsenical dermatitis. *J. A. M. A.*, février 1947, n° 5, vol. 133.

Tye & Siegel. — Prévention de la réaction consécutive à l'emploi du B. A. L. *J. A. M. A.*, août 1947, n° 17, vol. 134, p. 1477.

Cohen & Goldman. — Le B. A. L. dans l'intoxication arsenicale. *J. A. M. A.*, 15 mars 1947, vol. 133, p. 750.

Peters. — Development and theoretical significance of British Anti-Lewisite. *British Medic. Bulletin*, 1948, n°s 4-5, vol. 5, pp. 313-318.

Thompson. — Therapeutic applications of British Anti-Lewisite. *British Medic. Bull.*, 1948, n°s 4-5, vol. 5, pp. 319-324.

Derobert & Hadengue. — Le B. A. L. Ses propriétés et ses possibilités thérapeutiques. *Arch. des maladies professionnelles*, 1949, t. 10, n° 1, pp. 237-249.

Ministère de la Santé publique et de la population. — Note d'attribution et d'emploi du B. A. L., 17 septembre 1947.

Bordeaux. — Impr. E. Drouillard, place de la Victoire, 3.